

О.С. БЫЛИНА, аспирант,

Е.И. МИХЕДЬКИНА, канд. хим. наук, НТУ «ХПИ»

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭТИЛ 4-((Е)-1-ХЛОРО-3-ОКСОПРОП-1-ЕНИЛ)-3,5-ДИМЕТИЛ-1Н-ПИРРОЛ-2-КАРБОКСИЛАТА С ПЕРВИЧНЫМИ АРОМАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ

Реакцією етил 4-((Е)-1-хлор-3-оксопроп-1-еніл)-3,5-диметил-1Н-пірол-2-карбоксилату з ароматичними амінами в середовищі діетилового ефіру було отримано досі невідомі азометини (основи Шифа). Здійснено оцінку їх можливої біологічної активності з використанням програми PASS.

New Schiff bases have been obtained by reaction of ethyl 4-(1-chloro-3-oxoprop-1-enyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carboxylate with aromatic amines in diethyl ether. The estimation of their possible biological activity has been carried out with use of program PASS.

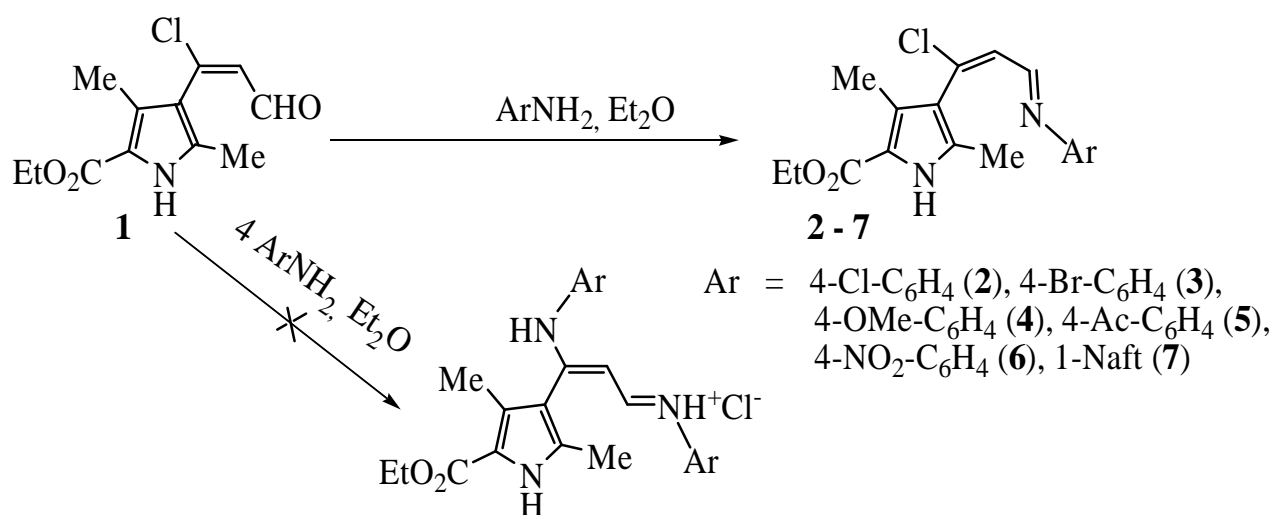
Реакции β -хлорвинилальдегидов с нуклеофилами находят широкое применение для формирования различных гетероциклов [1 – 3]. В литературе подробно изучено взаимодействие 3-хлор-3-*R*-пропеналей с анилинами в случаях, где *R* – фенильное [4], нафтильное [5], адамантильное [6] ядра или кумариновый цикл [7]. В то же время взаимодействие ароматических аминов с 3-хлор-3-гетерил-пропеналями мало изучено.

Высокая реакционная способность экзоциклического хлорпропенового фрагмента в молекуле этил 4-((Е)-1-хлор-3-оксопроп-1-енил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (**1**) делает это соединение удобным синтоном для получения производных пиррола с разнообразными функциональными группами в боковой цепи: гидразонными, енаминными, иминиевыми, алкинильными, а также для получения широкого круга гетероциклических соединений таких, как пиразолы, тиофены, изотиазолы, изоксазолы и другие.

Известно [5], что реакции β -хлорвинилальдегидов с ароматическими аминами могут идти по двум направлениям: нуклеофильное присоединение-отщепление с образованием азометинов (оснований Шиффа) либо взаимодействие одновременно по двум электрофильным центрам, карбонильному углероду и углероду $=C(Cl)$ с образованием гидрохлоридов енамино-иминов, которые в условиях реакции могут циклизироваться с образованием хинолинов. Соединения как с азометиновым, так и с хинолиновым фрагментом представляют важный практический интерес. Основания Шиффа находят приме-

нение в качестве биологически активных соединений, жидких кристаллов и красителей. На основе азометинов разработаны эффективные антидепрессанты, антиконвульсанты, противомикробные, психотропные, противовоспалительные и противоопухолевые медицинские препараты [8]. Среди хинолинов известны вещества аналгетического и антиферментного действия, гипотензивные препараты и антибиотики [9, 10].

В данном сообщении мы приводим результаты исследования взаимодействия этил 4-((Е)-1-хлоро-3-оксопроп-1-енил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (**1**) с первичными ароматическими аминами. Доступный хлорвинилальдегид (**1**) получен реакцией этил 4-ацетил-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-карбоксилата с реагентом Вильсмайера-Хаака [11]. В ходе данного исследования мы установили, что взаимодействие хлорвинилальдегида (**1**) с эквимольными количествами ароматических аминов таких, как п-хлор-, п-бром-, п-метокси-, п-ацетил-, п-нитроанилины и α-нафтиламин, в диэтиловом эфире при перемешивании в течение 1 часа при комнатной температуре приводит к азометинам (**2 – 7**) с выходами 74 – 96 %. При проведении реакции хлорвинилальдегида (**1**) даже с четырехкратным количеством аминов при перемешивании в течение нескольких часов в аналогичных условиях образовывались также азометины (**2 – 7**). Другие продукты по данным ТСХ не фиксировались. При этом в реакционной массе оставался непрореагировавший остаток амина, который легко удалялся при перекристаллизации из этанола.



Строение азометинов (**2 – 7**) подтверждено данными элементного анализа, спектрами ЯМР ^1H , ИК и масс-спектрами. В спектрах ЯМР ^1H фиксируются в виде дублетов сигналы двух протонов олефиновой части молекул в области 6.52 – 6.71 м.д. и 8.57 – 8.65 м.д. с КССВ 8.5 – 8.6 Гц, сигналы аро-

матических протонов в области 6.81 – 8.37 м.д. и все сигналы протонов пиррольного фрагмента. Полученные азометины (2 – 7) по данным ТСХ и спектров ЯМР ^1H являются индивидуальными изомерами. Предположительно, относительно связи $\text{HC}=\text{N}$ они являются Е-изомерами, о чем свидетельствует наличие характеристических сигналов протонов $\text{HC}=\text{N}$ в виде дублетов в области 8.57 – 8.65 м.д. Сигналы подобных протонов в спектрах Z-изомеров обычно находятся в более слабом поле на ~0.5 м.д. в результате попадания их в область дезэкранирования ароматического ядра [12]. Константы спин-спинового взаимодействия этих протонов 8.5 – 8.6 Гц свидетельствуют об s-цис-конфигурации диенового фрагмента.

В ИК-спектрах соединений (2 – 7) исчезает полоса валентных колебаний альдегидной группы 1680 см^{-1} , характерной для исходного альдегида (1), и появляется полоса $\text{C}=\text{N}$ -связи. В масс-спектрах соединений (2 – 5, 7) наблюдался наибольший ион $[\text{M}-15]^+$, который соответствует фрагментации молекулы в направлении отщепления одной из метильных групп в положениях 3- или 5- пиррольного цикла, и ион $[\text{M}-15-46]^+$, возникающий при последующем отщеплении этанола. Полученные азометины являются стабильными соединениями. Так, при длительном нагревании их в таких высококипящих растворителях, как толуол, ксилол, диметиланилин, а также триэтиламин и пиридин, с целью получения хинолинов из реакционных масс были выделены исходные соединения.

Структура молекул соединений (2 – 7) включает в себя два фармакофорных фрагмента: пиррольный и азометиновый. Наряду с известной биологической активностью оснований Шиффа, пиррольный цикл также входит в состав многих природных веществ [13] и на его основе разработано большое количество соединений, представляющих фармакологический интерес [14, 15]. Поэтому нами был проведен компьютерный анализ возможной биологической активности синтезированных оснований Шиффа с использованием программы прогноза спектра биологической активности химических соединений PASS – Prediction of Activity Spectra for Substances [16]. Эта программа позволяет предсказывать по структурной формуле соединения свыше 780 эффектов и механизмов действия с точностью ~ 85 %. Возможность проявления определенного типа активности оценивается на основании величины P_a , которая представляет собой индекс возможной активности. Данные расчета, где индекс P_a не менее чем в 30 раз превышал индекс возможной неактивности P_i и $\text{P}_a > 70\%$, приведены в таблице.

Данные расчета биологической активности соединений (2 – 7)

Соединение	P _a	P _i	Биологическая активность
	0,827	0,004	Insulin promoter
(2) 44 Substructure descriptors; 2 new.	0,792	0,048	Hematotoxic
6 Possible activities at Pa > 70 %	0,718	0,005	Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor
	0,766	0,077	Membrane integrity agonist
	0,756	0,088	(-)-(4S)-limonene synthase inhibitor
	0,701	0,107	Prolyl aminopeptidase inhibitor
(3) 46 Substructure descriptors; 2 new.	0,908	0,021	Prolyl aminopeptidase inhibitor
4 Possible activities at Pa > 70 %	0,806	0,004	Insulin promoter
	0,809	0,064	(-)-(4S)-limonene synthase inhibitor
	0,702	0,005	Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor
(4) 48 Substructure descriptors; 2 new.	0,813	0,004	Insulin promoter
4 Possible activities at Pa > 70 %	0,727	0,005	Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor
	0,755	0,082	Membrane integrity agonist
	0,708	0,072	Hematotoxic
	0,862	0,031	Membrane integrity agonist
(5) 47 Substructure descriptors; 2 new.	0,816	0,004	Insulin promoter
6 Possible activities at Pa > 70 %	0,838	0,055	Prolyl aminopeptidase inhibitor
	0,705	0,005	Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor
	0,748	0,060	Hematotoxic
	0,744	0,093	(-)-(4S)-limonene synthase inhibitor
	0,865	0,033	Hematotoxic
(6) 46 Substructure descriptors; 2 new.	0,806	0,004	Insulin promoter
6 Possible activities at Pa > 70 %	0,850	0,050	Prolyl aminopeptidase inhibitor
	0,757	0,021	Aryldialkylphosphatase inhibitor
	0,734	0,004	Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor
	0,719	0,103	(-)-(4S)-limonene synthase inhibitor
	0,817	0,004	Insulin promoter
(7) 45 Substructure descriptors; 2 new.	0,848	0,037	Hematotoxic
5 Possible activities at Pa > 70 %	0,811	0,067	Prolyl aminopeptidase inhibitor
	0,718	0,005	Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor
	0,766	0,084	(-)-(4S)-limonene synthase inhibitor

Прогнозирование биологических свойств по программе PASS показало, что у соединений (2 – 7) наиболее вероятно ожидаются такие виды активно-

сти, как промотор инсулина, ингибитор рецепторов киназы фактора роста вторичных тромбоцитов, ингибитор пролиламинопептидазы и другие виды.

Таким образом, реакция этил 4-((Е)-1-хлор-3-оксопроп-1-енил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-карбоксилата с ароматическими аминами приводит к образованию азометинов, которые могут оказаться перспективными не только для изучения биологической активности, но и для получения на их основе ценных продуктов и оптических материалов [17, 18].

Экспериментальная часть.

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе «Varian Mercury VX-200» с рабочей частотой 200 МГц для растворов в DMSO-d_6 , внутренний стандарт – TMS. ИК спектры сняты на инфракрасном спектрофотометре SPECORD 75IR в таблетках KBr. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре «Varian 1200L» (прямой ввод пробы в источник, ЭУ, 70 эВ). Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент $\text{CHCl}_3\text{--EtOAc}$ (7 : 3).

Взаимодействие хлорвинилальдегида (1) с аминами (общая методика). Смесь 1 ммоль (0.26 г) хлорвинилальдегида (1) и 1 ммоль амина в 4 мл диэтилового эфира перемешивали при комнатной температуре 1 час. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали на фильтре этанолом.

Этил 4-(1-хлор-3-(4-хлорфенилимино)проп-1-енил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (2). Выход 0.30 г (81 %), т. пл. 150 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 760 – 780 (C–Cl), 1600 (C=C), 1650 (C=N), 1660 (C=O), 3260 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.29 т (3H, $-\text{CH}_2\text{--}\underline{\text{CH}}_3$, J 7.1 Гц), 2.31 с (3H, 3- CH_3), 2.33 с (3H, 5- CH_3), 4.25 к (2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{--CH}_3$, J 7.1 Гц), 6.55 д (1H, =CH-, J 8.5 Гц), 7.23 – 7.49 м (4H, C_6H_4), 8.58 д (1H, =CH-, J 8.5 Гц), 11.82 с (1H, NH). Найдено, %: C 59.29; H 5.05; N 7.70. m/z 351 (M–15, ^{37}Cl , 66.1 %), 349 (M–15, ^{35}Cl , 100 %), 305 (M–15–46, ^{37}Cl , 47.7 %), 303 (M–15–46, ^{35}Cl , 55.3 %), 166 (34.3 %), 138 (17.9 %). $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59.19; H 4.97; N 7.67. M 365.25.

Этил 4-(3-(4-бромфенилимино)-1-хлорпроп-1-енил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (3). Выход 0.33 г (80 %), т. пл. 154 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 760 – 780 (C–Cl), 1600 (C=C), 1650 (C=N), 1660 (C=O), 3260 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.29 т (3H, $-\text{CH}_2\text{--}\underline{\text{CH}}_3$, J 7.1 Гц), 2.31 с (3H, 3- CH_3), 2.33 с (3H, 5- CH_3), 4.25 к (2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{--CH}_3$, J 7.1 Гц), 6.55 д (1H, =CH-, J 8.5 Гц), 7.17 – 7.63 м (4H, C_6H_4), 8.57 д (1H, =CH-, J 8.5 Гц), 11.82 с (1H, NH). Найдено, %: C 52.88; H 4.49; N 6.89. m/z 395 (M–15, ^{37}Cl , 23.3 %), 393 (M–15, ^{35}Cl ,

17.5 %), 349 (M-15-46, ^{37}Cl , 23.3 %), 347 (M-15-46, ^{35}Cl , 19.4 %). $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 52.77; H 4.43; N 6.84. *M* 409.70.

Этил 4-(1-хлор-3-(4-метоксифенилимино)проп-1-енил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (4). Выход 0.27 г (74 %), т. пл. 142 – 143 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 760 – 780 (C-Cl), 1600 (C=C), 1650 (C=N), 1660 (C=O), 2900 – 3000 (C-O), 3260 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.29 т (3H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$, J 7.1 Гц), 2.30 с (3H, 3- CH_3), 2.33 с (3H, 5- CH_3), 3.78 с (3H, OCH_3), 4.25 к (2H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$, J 7.1 Гц), 6.52 д (1H, $=\text{CH}-$, J 8.5 Гц), 6.94 – 7.31 м (4H, C_6H_4), 8.60 д (1H, $=\text{CH}-$, J 8.5 Гц), 11.78 с (1H, NH). Найдено, %: C 63.32; H 5.96; N 7.81. *m/z* 347 (M-15, ^{37}Cl , 11.0 %), 345 (M-15, ^{35}Cl , 100 %), 301 (M-15-46, ^{37}Cl , 41.8 %), 299 (M-15-46, ^{35}Cl , 75.0 %), 159 (5.1 %). $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 63.24; H 5.87; N 7.76. *M* 360.83.

Этил 4-(3-(4-ацетилфенилимино)-1-хлорпроп-1-енил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (5). Выход 0.36 г (96 %), т. пл. 137 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 760 – 780 (C-Cl), 1580 (C=C), 1650 (C=N), 1660 (C=O), 1680 (C=O), 3260 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.29 т (3H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$, J 7.1 Гц), 2.33 с (3H, 3- CH_3), 2.35 с (3H, 5- CH_3), 2.58 с (3H, COCH_3), 4.25 к (2H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$, J 7.1 Гц), 6.60 д (1H, $=\text{CH}-$, J 8.6 Гц), 7.27 – 8.06 м (4H, C_6H_4), 8.58 д (1H, $=\text{CH}-$, J 8.6 Гц), 11.85 с (1H, NH). Найдено, %: C 64.53; H 5.76; N 7.55. *m/z* 359 (M-15, ^{37}Cl , 26.2 %), 357 (M-15, ^{35}Cl , 61.0 %), 313 (M-15-46, ^{37}Cl , 38.5 %), 311 (M-15-46, ^{35}Cl , 100 %), 146 (9.4 %). $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 64.43; H 5.68; N 7.51. *M* 372.85.

Этил 4-(1-хлор-3-(4-нитрофенилимино)проп-1-енил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (6). Выход 0.33 г (89 %), т. пл. 228 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 760 – 780 (C-Cl), 1310, 1560 (NO_2), 1590 (C=C), 1650 (C=N), 1660 (C=O), 3260 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.30 т (3H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$, J 7.1 Гц), 2.31 с (3H, 3- CH_3), 2.33 с (3H, 5- CH_3), 4.25 к (2H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$, J 7.1 Гц), 6.62 д (1H, $=\text{CH}-$, J 8.6 Гц), 7.35 – 8.37 м (4H, C_6H_4), 8.59 д (1H, $=\text{CH}-$, J 8.6 Гц), 11.82 с (1H, NH). Найдено, %: C 57.62; H 4.94; N 11.27. *m/z* 220 (100 %), 174 (62.2 %). $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 57.53; H 4.83; N 11.18. *M* 375.81.

Этил 4-(1-хлор-3-(нафталин-1-илимино)проп-1-енил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (7). Выход 0.32 г (85 %), т. пл. 152 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 760 – 780 (C-Cl), 1590 (C=C), 1640 (C=N), 1650 (C=O), 3260 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.29 т (3H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$, J 7.1 Гц), 2.34 с (3H, 3- CH_3), 2.36 с (3H, 5- CH_3), 4.24 к (2H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$, J 7.1 Гц), 6.71 д (1H, $=\text{CH}-$, J 8.6 Гц),

6.81 – 8.27 м (7H, Naft), 8.65 д (1H, =CH-, J 8.6 Гц), 11.82 с (1H, NH).
Найдено, %: С 69.33; Н 5.66; N 7.43. m/z 367 (M–15, ³⁷Cl, 42.0 %), 365 (M–15, ³⁵Cl, 85.9 %), 321 (M–15–46, ³⁷Cl, 50.6 %), 319 (M–15–46, ³⁵Cl, 100 %), 293 (M–15–74, ³⁷Cl, 2.2 %), 291 (M–15–74, ³⁵Cl, 7.9 %), 154 (11.6 %).
C₂₂H₂₁ClN₂O₂. Вычислено, %: С 69.38; Н 5.56; N 7.36. M 380.87.

Список литературы: 1. *Von Manfred Pulst, Manfred Weissenfels.* Die Chemie der β-Chlorvinylaldehyde. // Z. Chem. – 1976. – Vol. 16, № 9. – P. 337 – 348. 2. *Charles M. Marson, Paul R. Giles.* Synthesis using Vilsmeier reagents. – CRC Press, 1994. – 240 с. 3. *Sulagna Brahma, Jayanta K. Ray.* Halovinyl aldehydes: useful tools in organic synthesis// Tetrahedron. – 2008. – № 64. – P. 2883 – 2896. 4. *Bishnupada Dutta, Surajit Some, Jayanta K. Ray.* Thermal cyclization of 3-arylamino-3-(2-nitrophenyl)-propenal Schiff base hydrochlorides followed by triethyl phosphite mediated deoxygenation: a facile synthesis of quindolines. // Tetrahedron Letters. – 2006. – Vol. 47, № 3. – P. 377 – 379. 5. *Вашкевич Е.В., Поткин В.И., Козлов Н.Г., Скаковский Е.Д.* Синтез 2-(2-нафтил)хинолинов на основе Z-3-(2-нафтил)-3-хлор-2-пропеналя. // ЖОрХ. – 2003 – Т. 39, № 11. – С. 1657 – 1662. 6. *Вашкевич Е.В., Поткин В.И., Козлов Н.Г., Вечер Е.И.* Производные хинолина на основе 3-(1-адамантил)-3-хлор-2-пропен-1-аля. // Вестник НАН Беларуси. Серия химических наук. – 2002. – № 2. – С. 73 – 75. 7. *Стракова И., Петрова М., Беляков С., Страков А.* Реакции 3-формил-4-хлоркумарина с первичными аминами. // ХГС. – 2006. – № 5. – С. 660 – 668. 8. *Дикусар Е.А., Козлов Н.Г., Поткин В.И., Зеленковский В.М.* 4-Гидрокси(ацилокси)-3-метокси(этокси)-фенилметиле(3-карбоксифенил)амины. // ЖОХ. – 2006. – Т. 76, № 1. – С. 87 – 94. 9. *Эльдерфилд Р.* Гетероциклические соединения. Т. 4. – М.: ИИЛ, 1955. – 539 с. 10. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. Т. 2. – Харьков: Торсинг, 1998. – 688 с. 11. *Кожич Д.Т., Василевский В.И., Миронов А.Ф., Евстигнеева Р.П.* Новый способ получения пирролилацетиленов. // ЖОрХ. – 1980. – Т. 16, № 4. – С. 849 – 855. 12. *Дайер Д.Р.* Приложения абсорбционной спектроскопии органических соединений. – М.: Химия, 1970. – 163 с. 13. *David P. Shrout, David A. Lightner.* An Efficient Route to Dipyrri-
ones: Synthesis of Xanthobilirubic Acid Methyl Ester. // Synthesis. – 1990. – № 11. – P. 1062 – 1065. 14. *Преображенский Н.А., Евстигнеева Р.П.* Химия биологически активных природных соединений (углевод-белковые комплексы, хромопротеиды, липиды, липопротеиды, обмен веществ). – М.: Химия, 1976. – 456 с. 15. *Atanas T. Bijev, Atanas N. Nankov, Penka P. Prodanova.* Implementation of alfa-amino acids as chiral synthons in the synthesis of pharmaceutically significant N-pyrrolylacetic acids// Bulgarian Chemical Communications. – 2001. – Vol. 33, № 2. – P. 173 – 179. 16. Computerized system PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance) [Электронный ресурс]. – <http://www.ibmc.msk.ru/PASS>. 17. *S. Calus, E. Gondek, A. Danel, B. Jarosz, J. Nizioł, A.V. Kityk.* Photoluminescence of methoxy and carboethoxy derivatives of 1,3-diphenyl-1H-pyrazolo[3, 4-b]quinoline: Experiment and quantum-chemical simulations. // Materials Science and Engineering B. – 2007. – № 137. – P. 255 – 262. 18. *Young-Hoon Ahn, Jun-Seok Lee, and Young-Tae Chang.* Combinatorial Rosamine Library and Application to in Vivo Glutathione Probe. // JACS. – 2007. – Vol. 129, № 15. – P. 4510 – 4511.

Поступила в редколлегию 19.05.08